

D 4-2941/GC 342*

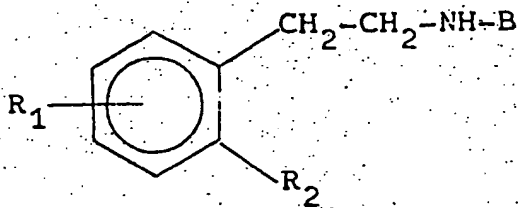
Dr. F. Zumstein Sr. – Dr. E. Assmann
 Dr. R. Koenigsberger – R. Holzbauer
 Dr. F. Zumstein Jr.
 Patent Attorneys
 8 Munich 2, Brauhausstrasse 4 / III

J.R. Geigy A.G., Basel/Switzerland
 =====

Ortho-substituted phenethylamines and
 methods for their preparation
 =====

The present invention relates to ortho-substituted phenethylamines, in particular to derivatives of 2-hydroxyphenethylamine that possess valuable pharmacological properties, with methods for their preparation and with therapeutic compositions that contain these compounds as active components.

Surprisingly, it has been found that compounds of formula I



I

in which

R₁ is hydrogen, hydroxy, chlorine or lower alkoxy or lower alkyl with a maximum of 4 carbon atoms,

R₂ is hydroxy, methoxy, acetoxy or propionoxy,

B is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, with each of these groups being capable of containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or it is the group -CR₃R₄R₅, in which R₃, R₄, R₅ in each case represent methyl or ethyl,

and their acid addition salts possess valuable pharmacological properties. Standard tests on warm-blooded animals have shown that compounds of formula I, and in particular their physiologically compatible acid addition salts, are capable of lowering the blood pressure. It can be concluded from this that the compounds and their salts, as hypotensive agents, are for example useful in hypertension.

BEST AVAILABLE COPY

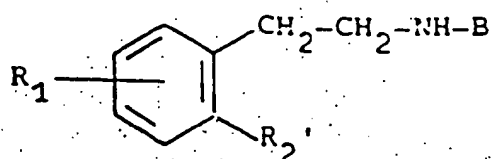
The expressions "lower alkyl" and "lower alkoxy" signify alkyl and alkoxy groups that contain from 1 to 4 carbon atoms. Examples of lower alkyl groups are thus methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, and tert-butyl. Methyl and ethyl are preferred. Examples of lower alkoxy groups are methoxy, ethoxy, isopropoxy and butoxy groups. The expression "alkyl" signifies an aliphatic, saturated, unbranched hydrocarbon residue that can contain from 3 up to and including 8 carbon atoms; this residue can be bonded to the nitrogen atom by means of its first, second or third carbon atom. Examples of such alkyl groups are 1- and 2-propyl, 1- and 2-butyl, and 1-, 2- and 3-pentyl, -hexyl, -heptyl, and -octyl groups. "Isoalkyl" signifies a terminally branched, saturated hydrocarbon residue of formula $-(CH_2)_n-CH(CH_3)_2$, in which n is zero or a whole number from 1 up to and including 5. Such isoalkyl groups are isopropyl, isobutyl, isopentyl (3-methylbutyl), isohexyl (4-methylpentyl), isoheptyl (5-methylhexyl), and isooctyl (6-methylheptyl). Cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

A number of primary, secondary and tertiary ortho-substituted phenethylamines are known. However, no hypotensive activity has been reported for these compounds. Thus, the known 2-hydroxyphenethylamine and its N-methyl and N,N-dimethyl derivatives raise the blood pressure, as do a large number of other phenethylamines that are known as sympathicomimetic amines. N-Ethyl-2-hydroxyphenethylamine, unknown until now, was synthesized and tested; it likewise displays pressor activity.

Structurally-related ortho-substituted phenethylamines have been described, for example by Horii and Inoi, Yakugaku Zasshi, 77, 1095 to 1100 (1957), and in US Patent No. 2,525,674, in which secondary amines that are derived from α -methyl- β -(2-methoxyphenyl)-ethylamine are described, and in Japanese Patent No. 3572/61 which includes the similar derivatives of β -methyl- β -(2-methoxyphenyl)-ethylamine. Although biological activity has been described for a number of these compounds, it has not been reported for any of the compounds that they display hypotensive properties. Thus it is known that α -(2-methoxyphenyl)- β -methylaminopropane is a valuable therapeutic agent that is however contraindicated in hypertension; see Merck Index, 7th edition (1960), page 669.

The present invention is thus concerned with new derivatives of 2-hydroxy- and 2-methoxyphenethylamines that have unexpected and valuable properties in that they show blood pressure-reducing activity in warm-blooded animals.

With respect to their preparation, compounds of Formula I can be classified into two groups: 1) those types of Formula I that are included in the formula Ia

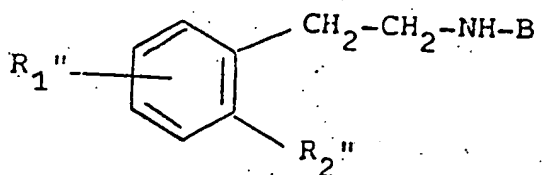


Ia

in which

R_2' is hydroxy or methoxy, and
 R_1 and B have the definitions given for Formula I,

and 2) those types of Formula I, and in particular their hydrochlorides, that are included in Formula Ib

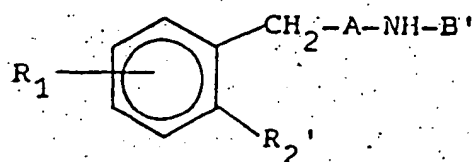


Ib

in which

R_1'' have the same significance as in Formula I, except for hydroxy,
 R_2'' is acetoxy or only propionoxy, and
 B has the significance given for Formula I.

The compounds of Formula Ia and their acid addition salts are prepared by reduction of a compound of formula II



II

in which

A signifies a carbonyl or methylene group,
 B' has the significance given for B and in addition also alkanoyl or isoalkanoyl with from 3 up to and including 8 carbon atoms, provided that either only A or B' contains a carbonyl group, and
 R_1 and R_2' have the significance given for Formula Ia,

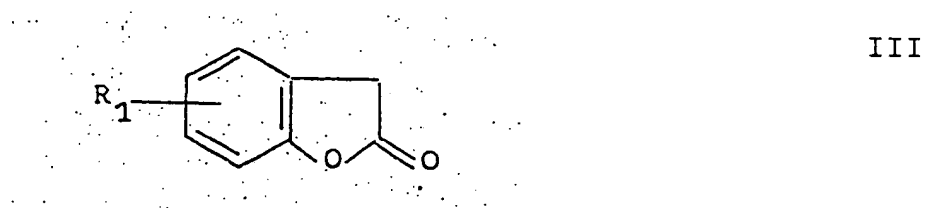
with the reduction being carried out in an inert solvent with a complex metal hydride or borane or diborane, if desired a product in which R_1 is lower alkoxy and/or R_2' is methoxy, is converted by ether cleavage into the corresponding compound in which R_2 and/or R_2' are hydroxy, and if desired a reaction product is transformed into an acid addition salt with an inorganic or organic acid.

The expressions "alkanoyl" and "isoalkanoyl" signify alkanoyl residues that correspond to the alkyl and isoalkyl groups as defined for Formula I.

The reduction is carried out with borane or diborane, or a complex metal hydride such as sodium borohydride in the presence of aluminum chloride, lithium aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride and the like in the presence of an aprotic inert organic solvent, preferably an ether-like solvent such as tetrahydrofuran, ethyl ether or the like. It is advisable to exclude moisture and, especially when borane or diborane are used, to work in an inert atmosphere, for example in a nitrogen atmosphere. To begin with, the reaction is moderated by temperature control, by cooling. Termination of the reaction is achieved by warming, usually by heating the reaction mixture to the boiling point. The product is isolated by the usual methods.

The starting materials of Formula II are amides in which one of the groups A or B' contains the carbonyl function.

Amides of Formula II, in which A signifies the carbonyl group, can for example be obtained by treating an isocumaranone-(2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b]furan) of Formula III



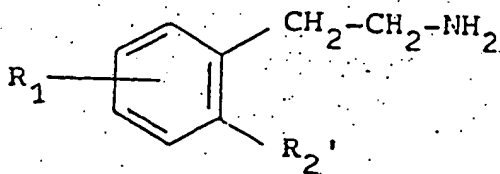
in which

R_1 has the significance given for Formula Ia,

with an amine of formula H_2N-B , in which B has the significance given for Formula I. These amides are obtained by mixing the reactants, if necessary in an inert solvent for example benzene. Gentle warming, for example to the reflux temperature, can be used to accelerate the reaction. The amides are isolated in the usual manner in crystalline or liquid form and are generally sufficiently pure to be able to be used for the above mentioned reduction method without further purification.

The isocumaranones of Formula II are known, or they can be prepared from known materials, as is described in more detail in the examples.

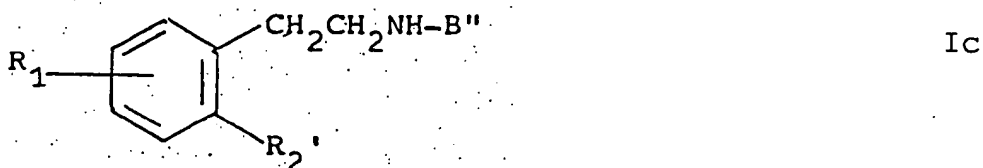
The amides of Formula II, in which B' signifies n-alkanoyl, can be prepared by alkanoylation of a primary amine of Formula IV



in which R_1 and R_2' have the significance given for Formula Ia. Suitable alkanoylation agents are for example n-alkanecarboxylic acid anhydrides; the alkanoylation methods used are the known ones.

A number of primary amines of Formula IV are known, and others can be prepared, for example by reduction of the corresponding phenylacetamides.

A number of compounds that fall under Formula Ia and are represented by Formula Ic



in which

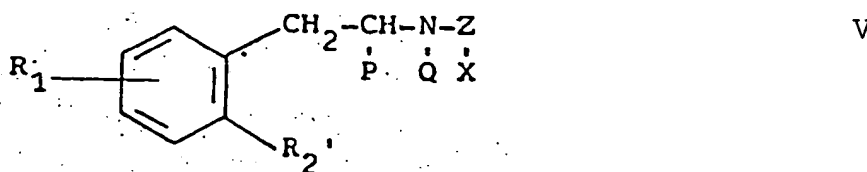
R_1 is hydrogen, hydroxyl, chlorine or lower alkyl or lower alkoxy with at least 4 carbon atoms,

R_2' is hydroxy or methoxy, and

B'' is alkyl or isoalkyl, with each of the groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or cycloalkyl with from 5 up to and including 8 carbon atoms,

and their acid addition salts,

can be prepared by a method that includes the reduction of a compound of Formula V



in which

P and Q together represent a bond,

X is hydrogen,

-Z-X is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, or

Q and X together signify a bond,

P is hydrogen, and

Z signifies alkylidene, isoalkylidene or cycloalkylidene, and

R_1 and R_2' have the definitions given above,

with activated hydrogen or a complex metal hydride, if desired hydrolysis of a product that contains lower alkyl groups, to the corresponding hydroxy derivative and if desired conversion of the product to an acid addition salt with an organic or inorganic acid.

A number of the expressions used in the above definitions have already been defined; in addition, the expressions "alkylidene" and "isoalkylidene" signify 1,1-alkylene groups that correspond to "alkyl" and "isoalkyl"; "cycloalkylidene" signifies 1,1-cycloalkylenes that correspond to "cycloalkyl."

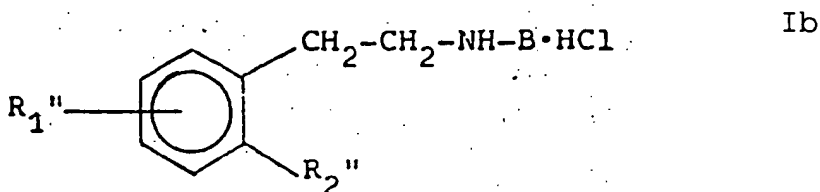
The method is preferably carried out in the liquid phase, if necessary in the presence of an inert solvent, such as a lower alkanol, for example methanol, ethanol or propanol. If hydrogen is used for the reduction, it is catalytically activated by means of a metallic catalyst, with the metal being one from the palladium or platinum group. Suitable catalysts are for example platinum on animal charcoal or palladium on animal charcoal. It is advantageous to work at pressures of up to 100 atmospheres and at temperatures in the range from 20 to 100°C. The product is isolated from the reaction mixture by the usual methods, usually in the form of a salt such as the hydrochloride.

If a complex metal hydride is used, a solution of the compound of Formula V in a lower alcohol is treated with sodium borohydride and the product is isolated in the usual way.

The starting compounds of Formula V are prepared by mixing a phenylacetaldehyde that is substituted in the phenyl ring in accordance with the significations of R_1 and R_2' , with an amine H_2N-B'' , in which B'' has the definition given for Formula Ic, or by mixing a phenethylamine that is substituted in the phenyl ring in accordance with the significations of R_1 and R_2' , with a 2- or 3-alkanone or a cycloalkanone corresponding to the definitions given for "alkyl" and "cycloalkyl" for the substituents B'' under formula Ic, if necessary in solution. They are not generally isolated as the substance, but immediately subjected to the above-described reduction.

The requisite phenylacetaldehydes and phenethylamines are either known or are prepared by means of known chemical reactions.

The invention is likewise concerned with 2-(lower alkanoyloxy)-phenethylamines and their hydrochloride salts of formula Ib



in which

R_1'' is hydrogen, chlorine, lower alkoxy or lower alkyl with a maximum of 4 carbon atoms,

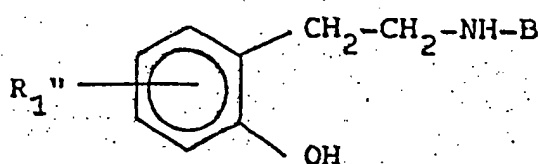
R_2'' is acetoxy or propionoxy,

B is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, with each of the groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or is the group $\text{CR}_3\text{R}_4\text{R}_5$, in which R_3 , R_4 and R_5 in each case are methyl or ethyl.

Although these ester salts of the 2-hydroxy compounds that are included in Formula I are provided with other physical-chemical properties, with respect to their pharmacological activity, which is hypotensive, they are very similar to the corresponding phenols. The esters cited are valuable agents for the treatment of hypertensive states.

In Formula Ib, the lower alkyl and lower alkoxy groups contain from 1 up to and including 4 carbon atoms; among the lower alkyl and lower alkoxy groups, the methyl, ethyl, methoxy, and ethoxy groups are preferred.

The ester salts of Formula Ib and the corresponding free bases are prepared by alkanoylation of a compound of formula VI



in which

R_1'' and B have the definition given above,

with acetyl or propionyl chloride, if necessary in the presence of the corresponding acid anhydride.

The alkanoylation is carried out by treating a salt of Formula VI with an acid chloride, if necessary in the presence of the corresponding acid anhydride, at temperatures in the range from room temperature to 120°C . The product is isolated by removing the volatile components of the reaction mixture under vacuum and recrystallizing the residue from a lower alcohol, such as methanol or ethanol, if necessary with dilution with a lower dialkyl ether, such as diethyl ether, or a lower alkanone such as acetone.

The phenolic amine hydrochlorides of formula VI can be prepared in accordance with the method described in the first part of this application.

The following examples explain the invention in more detail without limiting it in any way. The temperatures are given in $^\circ\text{C}$.

Example 1a) N-n-Propyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 19.32 g N-n-propyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 65°C, decomp) in 300 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise over 1 hour to a stirred solution of 1 mole borane in 300 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The cooled reaction mixture (0°C) is then carefully acidified by the addition of 700 ml 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is removed by distillation under reduced pressure. The insoluble crude product is collected and air-dried. Recrystallization of this material from ethanol/ether affords the above-mentioned propylamine hydrochloride, m.p. 187°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-n-Propyl-2-hydroxyphenylacetamide

A solution of 20 ml n-propylamine in 50 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 15 g isocumarone in 150 ml anhydrous benzene. After completion of the addition, the clear reaction mixture is stirred at room temperature for 1/2 hour, then heated on the steam bath under reflux for a further 1/2 hour. The solvent is removed by distillation and the oily residue is stirred vigorously in 200 ml petroleum ether (b.p. 30-60°), whereby the product separates out as a colorless crystalline solid, m.p. 65°C (decomp).

Example 2a) N-n-Butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 31 g oily N-n-butyl-2-hydroxyphenylacetamide in 200 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise to a solution of 1 mole borane in 300 ml tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. 580 ml aqueous 3N hydrochloric acid is carefully added to the reaction mixture which has been cooled to 0°C, and the tetrahydrofuran is removed by distillation. The insoluble product is collected, washed with a little aqueous hydrochloric acid and recrystallized from methanol/ether to give the product, m.p. 190°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-n-Butyl-2-hydroxyphenylacetamide

A solution of 15 ml n-butylamine in 50 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 17 g isocumarone in 100 ml benzene at room temperature. After completion of the addition, the reaction mixture is heated at reflux for a 1/2 hour and the

solvent is removed by distillation under reduced pressure to give the amide as an oil.

Example 3

a) N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 12 g N-isopropyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 117-118°C) in 125 ml tetrahydrofuran is added dropwise to a stirred solution of 1 mole borane in 188 ml tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The cooled reaction mixture is then carefully acidified by the addition of 740 ml aqueous 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is then removed by distillation. The aqueous residue is then made alkaline by the addition of 100 ml 9N ammonium hydroxide solution and the resulting solution is extracted exhaustively with ether. The combined extracts are dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The oily residue is taken up in 35 ml ethanol, treated with 7.8 ml ethanolic 8.7N hydrogen chloride, and the solution is diluted with 200 ml ether. The precipitate, m.p. 169°C (decomp), is collected and recrystallized from ethanol/ether to give the product as the hydrochloride, m.p. 169.5°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-Isopropyl-2-hydroxyphenylacetamide

A mixture of 19.8 g isocumarone and 300 ml isopropylamine is heated under reflux for 1 hour, and the excess amine is then removed by distillation. The residue is dissolved in hot benzene and the benzene solution is evaporated until crystallization begins. The precipitated crystals are collected and purified with a second batch that was obtained by further concentration of the mother liquors. Recrystallization of the solid from benzene/hexane affords the isopropylamide as colorless crystals, m.p. 117-118°C.

Example 4

a) N-sec-Butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 12.44 g N-sec-butyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 63°C) in 150 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise over 1 hour to a stirred solution of 1 mole borane in 180 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture, cooled to 0°C, is then acidified by the addition of 580 ml 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is removed by distillation under reduced pressure. The residual aqueous mixture is then adjusted to pH 9 with aqueous ammonia and extracted with ether. The ether

extracts are washed once with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. The ether is removed on a rotary evaporator, and the residue is further dried by azeotropic distillation with benzene. The amine is obtained as an oil and dissolved in 300 ml anhydrous ether. Hydrogen chloride gas is passed through the cooled (0°C) and vigorously stirred ether solution for 1 hour. The mixture is then stirred for one more hour at room temperature, and the insoluble hydrochloride is collected by filtration, m.p. 148°C (decomp). Recrystallization from ethanol/ether affords the product, m.p. 149°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-sec-Butyl-2-hydroxyphenylacetamide

A solution of sec-butylamine in 50 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 15 g isocumarone in 100 ml anhydrous benzene. After completion of the addition, the reaction mixture is heated on the steam bath under reflux for 1/4 hour, then the solvent is removed by distillation. The residual oil is stirred in petroleum ether (b.p. 30 to 60°) at 0°C for 1 hour so that the amide separates out as a colorless crystalline solid, m.p. 63°C.

c) From N-isobutyl-2-hydroxyphenylacetamide, prepared by the method in section b) from cumarone and isobutylamine, is obtained by the method described in section a) the hydrochloride of N-isobutyl-2-hydroxyphenethylamine, m.p. 235-236°C.

d) If instead of sec-butylamine, as described in section b), isoamylamine is used, and the amide so obtained is reduced by the method described in section a), then N-(3-methylbutyl)-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride is obtained, m.p. 215-216°C (decomp).

e) If 4-methylpentylamine is used instead of sec-butylamine in the method described in section b), and the amide thus obtained is reduced by the method described in section a), then N-(4-methylpentyl)-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride is obtained, m.p. 137-138.5°C.

Example 5

a) N-tert-Butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 28 g N-tert-butyl-2-hydroxyphenylacetamide in 125 ml tetrahydrofuran is added dropwise to a stirred solution of 1 mole borane in 400 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The cooled reaction mixture is then acidified by careful addition of 800 ml aqueous 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is then removed by distillation. An oil separates out and this partly crystallizes on standing.

The insoluble material is dried by azeotropic distillation with ethanol/benzene and the residue is rubbed with ether. The crystalline material is recrystallized from ethanol/ether to give the product, m.p. 239°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-tert-Butyl-2-hydroxyphenylacetamide

A solution of 18.3 g 2-hydroxyphenylacetic acid lactone in 175 ml tert-butylamine is heated under reflux for 15 hours, then the excess amine is removed by distillation. The residue is dissolved in benzene and evaporated to dryness under reduced pressure to give the amide, which does not require further purification.

Example 6

a) N-Cyclopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 19.12 g N-cyclopropyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 125°C, decomp) in 250 ml anhydrous tetrahydrofuran is added over 1 hour to a stirred solution of 1 mole borane in 250 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the mixture is heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture, cooled to 0°C, is then acidified by the addition of 7 ml 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is removed by distillation under reduced pressure. The residue is then adjusted to pH 9 with dilute aqueous ammonia and exhaustively extracted with ether. The combined ether extracts are washed once with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Removal of the ether on a rotary evaporator affords the desired amine as an oil. Anhydrous hydrogen chloride is passed through a stirred solution of the amine in 500 ml anhydrous ether for one hour. The colorless crystalline hydrochloride that forms is collected and washed well with ether. Recrystallization from ethanol/ether affords the product, m.p. 168°C.

The starting material is prepared as follows:

b) N-cyclopropyl-2-hydroxyphenylacetamide

A solution of 20 g cyclopropylamine in 50 ml benzene is added dropwise over 15 minutes to a stirred solution of 20 g isocoumarone in 100 ml anhydrous benzene. The mixture is stirred at room temperature for 1/2 hour, then at steam bath temperature under reflux for 15 minutes. The solvent is removed by distillation and 50 ml petroleum ether is added to the hot mixture. The amide separates out on cooling. It is collected and washed well with benzene, m.p. 125°C (decomp).

Example 7a) N-Cyclopentyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 13.16 g N-cyclopentyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 128°C, decomp) in 200 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise over 1 hour to a stirred solution of 1 mole borane in 180 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture, cooled to 0°C, is then carefully acidified with 550 ml 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is removed by distillation under reduced pressure. The residual aqueous mixture is allowed to stand for 15 hours, and the insoluble material is collected and dried in the air. Recrystallization from ethanol/ether affords the product, m.p. 201°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-Cyclopentyl- 2-hydroxyphenylacetamide

A solution of 15 ml cyclopentylamine in 50 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 15 g isocumarone in 100 ml anhydrous benzene. After completion of the addition, the resulting clear reaction mixture is heated on the steam bath under reflux for 1/2 hour, then about 50 ml of the solvent is removed by distillation. The solid material that is formed on cooling is collected and washed well with cold benzene. The amine has a m.p. of 128°C (decomp).

Example 8a) N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenethylamine hydrochloride

A solution of N-isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide (m.p. 135-136°C) in 350 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise over 1 hour to a stirred solution, cooled to 0°C, of 1 mole borane in 300 ml anhydrous tetrahydrofuran under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture, cooled to 0°C, is acidified with 700 ml aqueous 3N hydrochloric acid, and the tetrahydrofuran is then removed by distillation under reduced pressure. The mixture is cooled, adjusted to pH 9 with aqueous ammonia, and extracted with ether. The ether extracts are washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Removal of the ether on a rotary evaporator affords the isopropylamine as a colorless oil. Anhydrous hydrogen chloride gas is passed through a stirred solution of the amine in 500 ml anhydrous ether for one hour and the mixture is then stirred for another hour. The amine hydrochloride is collected, washed with ether, dried in air and recrystallized from methanol/ether, m.p. 179-180°C.

The starting material is prepared as follows:

b) 2,3-Dimethoxyphenylacetyl chloride

A solution of 101 g 2,3-dimethoxyphenylacetic acid in 300 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 100 ml thionyl chloride in 200 ml benzene. After completion of the addition, the mixture is heated for two hours under reflux, and excess reagent and solvent are removed on a rotary evaporator at room temperature, to give the acid chloride which can be used in the next step without further purification.

c) 7-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan

A solution of 43 g 2,3-dimethoxyphenylacetyl chloride in 200 ml carbon disulfide is slowly added to a suspension of 53.2 g anhydrous aluminum chloride in 1400 ml carbon disulfide at 0°C. After completion of the addition, the mixture is stirred for 24 hours at 0°C. The mixture is then poured into a mixture of 500 ml concentrated hydrochloric acid and ice, the carbon disulfide layer is separated and the aqueous layer is washed with ether. The organic extracts are combined, washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Removal of the solvent under reduced pressure affords an oily residue that is distilled under vacuum. The product is collected at 115°C/0.005 Torr. and immediately becomes solid.

d) N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide

A solution of 22 ml isopropylamine in 50 ml benzene is added dropwise over 1/2 hour to a stirred solution of 22 g 7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan in 150 ml benzene. After completion of the addition, the solution is heated at reflux at steam bath temperature for 15 minutes and then concentrated to half its volume. The mixture is stirred vigorously, and 50 ml petroleum ether is added. The solid substance is collected and washed well with cold benzene. Drying in air affords the desired amide, m.p. 135-136°C.

e) If n-butylamine is used instead of isopropylamine in the method described in section d), and the amide obtained is reduced in accordance with the method described in section a), N-n-butyl-2-hydroxy-3-methoxyphenethylamine hydrochloride is obtained, m.p. 177-178°C,

Example 9a) N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methylphenethylamine hydrochloride

A solution of 18 g N-isopropyl-2-hydroxy-3-methylphenylacetamide (m.p. 141-142.5°C) in 60 ml dry tetrahydrofuran is added dropwise to a stirred solution of 1 mole borane in 175 ml anhydrous tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. 250 ml aqueous 3N hydrochloric acid is carefully added to

the cooled reaction mixture, and the tetrahydrofuran is then removed by distillation under reduced pressure until crystallization starts. The reaction mixture is allowed to stand for 15 hours and the resulting solid substance is collected and dried by azeotropic distillation with ethanol/benzene. Two recrystallizations from methanol/ether afford the product, m.p. 181-182.5°C.

The starting material is prepared as follows:

b) o-Tolylglyoxyl acid chloride

A solution of 112.5 g o-cresol in 560 ml anhydrous benzene is added dropwise over 50 minutes to a stirred solution of 143.3 g oxalyl chloride in 1030 ml benzene; it is kept at the reflux temperature by external heating. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 8 hours. The benzene (solvent) and excess oxalyl chloride are removed by distillation, and the residue is distilled under reduced pressure to give the acid chloride, 2-hydroxy-3-methylphenylglyoxalic acid chloride as a yellow oil, b.p. 106°C/10 Torr., n_D^{25} 1.5123.

c) 2,3-Dioxo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan

A mixture of 148.1 g o-tolylchloroglyoxalate in 180 ml 1,1,2,2-tetrachloroethane are added over a period of 90 minutes to an ice-cold suspension of 115 g aluminum chloride in 420 sym-tetrachloroethane. The reaction mixture is then stirred at room temperature for 15 hours. 400 ml aqueous 3N hydrochloric acid and then water are added to the cooled mixture. The mixture is diluted with a little chloroform to separate the emulsion, and the organic layer is separated. The organic layer is washed with 3N hydrochloric acid, then with water and finally with a little saturated sodium chloride solution. The solution is dried over magnesium sulfate and most of the solvent is stripped off under reduced pressure. The residue is diluted with carbon tetrachloride and the yellow crystals that precipitate out are collected and dried, m.p. 97-128°C.

d) 2-Hydroxy-3-methylmandelic acid lactone

A mixture of 30 g 2,3-dioxo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan and 3 g 10% palladium on animal charcoal in 750 ml acetic acid is shaken under hydrogen at atmospheric pressure. After about 4175 ml hydrogen is consumed, the absorption of hydrogen ceases. The filtered solution is stripped of solvent at reduced pressure. The residue is dissolved in ether and washed with sodium bicarbonate solution and then with a little water. The solution is dried over magnesium sulfate and stripped of solvent under reduced pressure to give the lactone as a yellow oil.

- e) 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan
A mixture of 1.61 g red phosphorus, 0.537 g iodine and 20 ml glacial acetic acid is allowed to stand for 25 minutes at room temperature and a solution of 7.3 g 2-hydroxy-3-methyl-mandelic acid lactone in 9 ml acetic acid and 0.54 ml water is then added. The resulting reaction mixture is stirred under reflux for 3 hours. The reaction mixture is filtered hot, and the filtrate is poured into a well-stirred solution of 2.5 g sodium bisulfite in 100 ml water. After the mixture has been stirred for one hour, the crystalline product is collected, washed well with water and dried. Sublimation at $80^{\circ}/5 \times 10^{-3}$ Torr. affords the lactone as pale yellow crystals, m. $95-96.5^{\circ}\text{C}$.
- f) N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methylphenylacetamide
15 ml isopropylamine is added to a stirred solution of 15 g 7-methyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b]furan in 130 ml dry benzene. The resulting solution is stirred at room temperature for 15 minutes, then at 50°C for one hour and finally for 2 hours at reflux temperature. The benzene is removed under reduced pressure until crystallization begins, and the mixture is then allowed to stand for 15 hours. After drying, the collected white crystalline amide has a m.p. of $141-142.5^{\circ}\text{C}$.

Example 10

- a) N-n-Octyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride
A solution of 22.6 g N-n-octyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. $42-49^{\circ}\text{C}$) in 60 ml tetrahydrofuran is added dropwise to a solution of 3N borane in 172 ml tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. 250 ml aqueous 3N hydrochloric acid is carefully added to the cooled reaction mixture and the tetrahydrofuran is then distilled off. The product precipitates out of the aqueous residue and is collected, dried by azeotropic distillation with benzene/ethanol and recrystallized twice from methanol/ether, m.p. $107-109^{\circ}\text{C}$.

The starting material is prepared as follows:

- b) N-n-Octyl-2-hydroxyphenylacetamide
12 ml n-Octylamine is added to a solution of 12 g isocumarone in 130 ml benzene, and the resulting pale yellow solution is stirred at 70°C for 4 hours, then for two days at room temperature. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure. A solution of the residual oil in ether is washed with aqueous 3N hydrochloric acid and then with water, dried over magnesium sulfate and finally concentrated under reduced pressure to give a heavy oil that slowly crystallizes, m.p. $42-49^{\circ}\text{C}$.

Example 11a) N-Cyclooctyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 26.3 g N-isopropyl-2-hydroxyphenylacetamide (m.p. 96-108°C) in 80 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise to a solution of 1 mole borane in 202 ml tetrahydrofuran at 0°C under nitrogen. After completion of the addition, the reaction mixture is heated under reflux for 4 hours. To the cooled reaction mixture is then carefully added 295 ml aqueous 3N hydrochloric acid, and the solvent is then removed by distillation. The precipitate is collected and then washed with aqueous 3N hydrochloric acid. The solid substance is dried by azeotropic distillation with ethanol/benzene, and then recrystallized from methanol/ether to give the product as white crystals, m.p. 133-137°C (decomp).

The starting material is prepared as follows:

b) N-Cyclooctyl-2-hydroxyphenylacetamide

A mixture of 15 g isocumarone, 20 ml cyclooctylamine and 150 ml benzene is refluxed overnight and the solvent is then removed by distillation under reduced pressure. The residue is dissolved in ether and washed, first with aqueous 2N hydrochloric acid and then with water. The ethereal solution is dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the amide as a heavy oil that crystallizes, m.p. 96-108°C.

Example 12

Reduction of the following amides:

N-isopropyl-2,6-dihydroxyphenylacetamide, m.p. 90°C (decomp),
 N-isopropyl-2-hydroxy-5-methylphenylacetamide, m.p. 145°C (decomp),
 N-isopropyl-2-hydroxy-4-methoxyphenylacetamide, m.p. 85°C (decomp),
 N-isopropyl-2-hydroxyphenyl-5-methoxyacetamide (oil), and
 N-isopropyl-2-hydroxy-5-chlorophenylacetamide, m.p. 178-179°C.

with diborane in tetrahydrofuran in the manner described in Examples 1 to 11 affords the following amines:

- a) N-isopropyl-2,6-dihydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 144°C (decomp)
- b) N-isopropyl-2-hydroxy-5-methylphenethylamine hydrochloride, m.p. 162°C (decomp)
- c) N-isopropyl-2-hydroxy-4-methoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 152°C (decomp)
- d) N-isopropyl-2-hydroxy-5-methoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 117°C (decomp)
- e) N-isopropyl-2-hydroxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 199°C (decomp)

The requisite starting materials are prepared from the following isocumarones and the appropriate amines, as described in the preceding examples:

2-oxo-4-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan,
 2-oxo-5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan,
 2-oxo-5-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan,
 2-oxo-5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]furan,
 2-oxo-6-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan.

The requisite isocumaranones can be prepared as follows:

2,6-Dimethoxyphenylacetonitrile, which can for example be obtained from 2,6-dimethoxybenzoic acid by esterification, reduction of the benzyl alcohol with borane, conversion to the benzyl chloride with thionyl chloride, and treatment with sodium cyanide, is hydrolysed with sodium hydroxide to give 2,6-dimethoxyphenylacetic acid, m.p. 149-150°C. This is treated with 48% hydrobromic acid, to give 2,6-dihydroxyphenylacetic acid, which is then cyclized with p-toluenesulfonic acid to give 2-oxo-4-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan, m.p. 138-140°C. 2-Oxo-5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan, m.p. 73-74°C, is obtained analogously from 2-methoxy-5-methylphenylacetonitrile.

Similarly, 2-oxo-5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]furan, m.p. 132°C, is obtained from 2-hydroxy-5-chlorophenylacetic acid by ring closure with p-toluenesulfonic acid.

2-Oxo-5-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan, m.p. 90-91°C, is obtained from 2,5-dimethoxyphenylacetyl chloride by adding a solution of 23.2 g of the acid chloride in 100 ml carbon disulfide to a suspension of 28 g anhydrous aluminum chloride in 700 ml of the same solvent under nitrogen at 0°C. After completion of the addition, the mixture is stirred at 0°C for 24 hours and then treated with a mixture of 400 ml hydrochloric acid and ice. The aqueous layer is separated off and extracted with chloroform, and the combined extracts and the organic layer are washed with water, aqueous sodium hydroxide and again with water. After drying over magnesium sulfate, the organic solution is evaporated under reduced pressure to give the desired compound which can be further purified by distillation at 115-117°C/0.05 Torr.

Example 13

N-n-Butyl-5-chloro-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

- a) A solution of 31.7 g N-n-butyl-5-chloro-2-hydroxy-phenylacetamide in 160 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise to a stirred 1-molar solution of borane in 288 ml of the same solvent, cooled to 0°C, under a protective layer of nitrogen. After

completion of the addition, the resulting mixture is heated under reflux for 4 hours. The mixture, cooled to 0°C, is carefully acidified with 380 ml aqueous 3N hydrochloric acid and the solvent is removed by distillation under reduced pressure. After standing overnight, the precipitate is collected and dried. Recrystallization from methanol/ether affords the product as colorless crystals, m.p. 130.5-132°C.

- b) Similarly, from 2-oxo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan and n-butylamine is obtained N-n-butyl-2-hydroxy-3-methylphenylacetamide, m.p. 52-54°C which, as described in section a), is reduced to give N-n-butyl-2-hydroxy-3-methylphenethylamine hydrochloride, m.p. 130-131°C.
- c) N-n-Butyl-5-chloro-2-hydroxyphenylacetamide
A mixture of 28 g 2-oxo-5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]furan and 28 ml n-butylamine in 280 ml anhydrous benzene is heated under reflux for 3 hours. The mixture is then concentrated under reduced pressure to half its original volume, and petroleum ether is added up to the cloud point. The solid is collected by filtration, washed with cold benzene and dried to give the amide, m.p. 107-109°C.

Example 14

N-n-Hexyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

If n-hexylamine is used instead of n-butylamine in the method in example 2, the title compound is obtained as the hydrochloride, m.p. 112°C (decomp).

Example 15

N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 9.7 g N-isopropyl-2-hydroxyphenylacetamide in 75 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise at room temperature to a stirred suspension of 3.8 g lithium aluminum hydride in 100 ml of the same solvent. After completion of the addition, the resulting mixture is stirred at room temperature overnight and then heated under reflux for 4 hours. Excess lithium aluminum hydride is destroyed by careful addition of 25 ml isopropanol to the cooled mixture. Then 150 ml aqueous 3N hydrochloric acid is added and the solvent is removed by distillation under reduced pressure. The solid substance is collected, washed with 3N hydrochloric acid and dried. Recrystallization from methanol/ether affords the product as colorless crystals, m.p. 169-171°C. A mixed melting point with an authentic sample shows no lowering of the melting point.

Example 16N-n-Butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 3.5 ml butyric acid anhydride in 15 ml anhydrous benzene is added dropwise to a stirred mixture of 3.0 g 2-hydroxyphenethylamine and 1.6 ml triethylamine in 30 ml benzene. After completion of the addition, the mixture is heated under reflux for 3 hours. The cooled mixture is washed with sodium bicarbonate solution and then with water. After drying over magnesium sulfate, the solution is concentrated, to give N-(2-hydroxyphenethyl)-butyramide as an oil that slowly becomes solid, m.p. 70°C.

This material was then reduced, as described in section b) of Example 2, to give the amine hydrochloride, m.p. 188.5-190°C, which was identical in every respect to the product described in Example 2.

Example 17a) N-Isopropyl-2-methoxyphenethylamine hydrochloride

A solution of 14.5 g N-isopropyl-2-methoxyphenylacetamide in 200 ml anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise over 1 hour to a stirred solution of 1 mole borane in 140 ml of the same solvent at 0°C and under nitrogen. After completion of the addition, the mixture is heated under reflux for 4 hours. 500 ml aqueous 3N hydrochloric acid is carefully added to the cooled (0°C) mixture, and the solvent is then removed by distillation under reduced pressure. The mixture is treated with aqueous ammonia to basic reaction (pH 8-9) and then extracted with ether. These extracts are washed once with water and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Removal of the ether under reduced pressure affords the amine as a colorless oil. Anhydrous hydrogen chloride is passed through the stirred solution of this amine in 500 ml anhydrous ether for one hour. The mixture is stirred for one more hour at room temperature and the insoluble amine hydrochloride is collected. Recrystallization from methanol/ether affords N-isopropyl-2-methoxyphenethylamine hydrochloride as colorless needles, m.p. 161°C (decomp).

Similarly, from the corresponding acetamides, the following amine hydrochlorides are obtained:

- b) N-Isopropyl-2-methoxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 171-172°C,
- c) N-Isopropyl-2,6-dimethoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 182°C (decomp),
- d) N-Isopropyl-2-methoxy-5-methylphenethylamine hydrochloride, m.p. 172°C (decomp),
- e) N-n-Butyl-2-methoxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 190-191°C,

- f) N-Isopropyl-2,3-dimethoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 121°C (decomp)
- g) N-Isopropyl-2,5-dimethoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 138°C (decomp),
- h) N-n-Butyl-2,3-dimethoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 135°C.

The starting materials are obtained in the following manner:

A solution of 24 g thionyl chloride in 50 ml benzene is added dropwise to a stirred solution of 24.9 g 2-methoxyphenylacetic acid in 200 ml anhydrous benzene. After completion of the addition, the mixture is heated for two hours under reflux and then stirred for another hour at room temperature. Excess reagent and the solvent are removed under reduced pressure, and the remaining dark-colored oil is distilled at 100°/1.5 Torr. to give 2-methoxyphenylacetyl chloride which is distilled again at 80°/0.5 Torr.

A solution of 15 ml isopropylamine in 50 ml ether is added dropwise to a stirred, cooled solution of 15.5 g 2-methoxyphenylacetyl chloride in 350 ml anhydrous ether. After completion of the addition, the mixture is heated under reflux for 15 minutes and the solid substance is removed by filtration. The ether solution is washed well with water then dried over anhydrous magnesium sulfate. Removal of the ether under reduced pressure affords N-isopropyl-2-methoxyphenylacetamide as a colorless solid, m.p. 108°C (decomp).

Similarly obtained from isopropylamine and

- 1) 2-methoxy-5-chlorophenylacetic acid,
- 2) 2,6-dimethoxyphenylacetic acid (obtained by hydrolysis of 2,6-dimethoxyphenylacetonitrile),
- 3) 2,3-dimethoxyphenylacetic acid,
- 4) 2-methoxy-5-methylphenylacetic acid (obtained from 5-methylsalicylic acid by etherification and esterification with dimethylsulfate, reduction of the resulting methyl 2-methoxy-5-methylbenzoate to the corresponding benzyl alcohol and chain lengthening by nitrile synthesis),
- 5) 2,5-dimethoxyphenylacetic acid, and
- 6) from n-butylamine and 2-methoxy-5-chlorophenylacetyl chloride are:

N-isopropyl-2-methoxy-5-chlorophenylacetamide, m.p. 132°C,
 N-isopropyl-2,6-dimethoxyphenylacetamide, m.p. 137°C,
 N-isopropyl-2,3-dimethoxyphenylacetamide, m.p. 116°C,
 N-isopropyl-2-methoxy-5-methylphenylacetamide, m.p. 108°C,
 N-isopropyl-2,5-dimethoxyphenylacetamide, m.p. 100°C (decomp), and
 N-n-butyl-2-methoxy-5-chlorophenylacetamide, m.p. 104-105°C.

Similarly, from:

- 7) 2,3-dimethoxyphenylacetic acid and n-butylamine is obtained the following amide: N-n-butyl-2,3-dimethoxyphenylacetamide, m.p. 72°C.

Example 18N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine heptanoate

A solution of 10.0 g N-isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride in methanol is treated with one equivalent of aqueous sodium hydroxide. The resulting mixture is concentrated to dryness and the residue is extracted with isopropanol. The extracts are concentrated under reduced pressure to give the free base.

A solution of this free base in methanol is treated with 6.6 g heptanecarboxylic acid. The resulting solution is concentrated to give a heavy oil that slowly crystallizes. Two recrystallizations from ether afford the salt as white crystals, m.p. 93.5-95.5°C.

Example 19N-Isopropyl-2,3-dihydroxyphenethylamine hydrochloride

A mixture of 1 g N-isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenethylamine hydrochloride in 30 ml concentrated aqueous hydrochloric acid is heated in a sealed tube at 160°C for 3 hours. Concentration of the resulting solution under reduced pressure affords the product, which is recrystallized from methanol/ether, m.p. 145°C.

Example 20N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

a) A mixture of 0.8 g N-isopropyl-2-methoxyphenethylamine hydrochloride and 30 ml concentrated hydrochloric acid is heated in a sealed tube at 160°C for 3 hours. The resulting clear solution is concentrated under reduced pressure, and the solid substance obtained is recrystallized from methanol/ether to give the product as colorless crystals, m.p. 168-169°C (decomp). The compound was in every respect identical to the compound prepared in accordance with Example 3.

Similarly obtained from

N-isopropyl-2-methoxy-5-chloro-phenethylamine hydrochloride,
N-isopropyl-2,6-dimethoxyphenethylamine hydrochloride,
N-isopropyl-2-methoxy-5-methylphenethylamine hydrochloride, and
N-n-butyl-2-methoxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride.

are the following products:

- b) N-isopropyl-2-hydroxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 199°C (decomp),
- c) N-isopropyl-2,6-dihydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 144°C (decomp),
- d) N-isopropyl-2-hydroxy-5-methylphenethylamine hydrochloride,

- m.p. 162°C (decomp), and
 e) N-n-butyl-2-hydroxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride,
 m.p. 131-132°C.

Example 21

- a) N-Isopropyl-2-acetoxypheethylamine hydrochloride
 A mixture of 1.0 g N-isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride and 10 ml acetyl chloride is kept at room temperature for 72 hours. The resulting solution is concentrated under reduced pressure, and the last traces of acetyl chloride are removed by codistillation with benzene. A white solid, m.p. 136.5-138°C is obtained. Recrystallization from acetone affords the analytically pure ester, m.p. 138-140°C.
- b) Analogously, from propionyl chloride and N-isopropyl-2-hydroxyphenethylamine is obtained N-isopropyl-2-propionoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 129.5-132°C.

Similarly, the following compounds are obtained using the corresponding 2-hydroxyphenethylamine:

- c) N-cyclooctyl-2-acetoxypheethylamine hydrochloride, m.p. 102-104°C,
- d) N-cyclopentyl-2-acetoxypheethylamine hydrochloride, m.p. 141°C,
- e) N-isopropyl-2-acetoxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 196-197°C, and
- f) N-n-butyl-2-acetoxy-5-chlorophenethylamine hydrochloride, m.p. 159-160.5°C.

Example 22

N-Isopropyl-2-acetoxypheethylamine hydrochloride

A solution of 10.0 g N-isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, 25 ml acetyl chloride and 25 ml acetic acid anhydride is heated at 100°C for 22 hours. The cooled reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is dissolved in a little methanol. The resulting solution is diluted with ether and the solution is treated with dry hydrogen chloride gas until an insoluble oil starts to form. The mixture is then kept at 0°C, and the oil crystallizes. Further dilution with ether affords the ester hydrochloride, m.p. 138.5°C (decomp).

Example 23N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

A mixture of 4.0 g 2-hydroxyphenethylamine, 10% palladium on animal charcoal and 175 ml acetone is heated at 70°C under a pressure of 90 atmospheres hydrogen for 18 hours. The resulting solution is filtered and concentrated under reduced pressure to give an oil. The oil is dissolved in a little methanol, and the solution is treated with ethanolic hydrogen chloride and diluted with anhydrous ether to give the amine hydrochloride, which is recrystallized from methanol/ether, m.p. 167-171°C.

Example 24N-Isopropyl-2-hydroxy-3-chlorophenethylamine

A mixture of 3.1 g 2-hydroxy-3-chlorophenethylamine, 225 ml acetone and 0.5 g 10% palladium on animal charcoal is heated at 60°C and 100 atmospheres hydrogen for 8 1/2 hours. The filtered reaction mixture is concentrated under reduced pressure to give the desired amine, m.p. 130-165°C (decomp).

Better results are obtained with platinum on animal charcoal as the catalyst.

The requisite starting material can be obtained by the following method:

A mixture of 65.3 g o-chlorophenol and 46.9 g 2-methoxy-1,3-butadiene in 450 ml anhydrous benzene is heated for 22 hours under nitrogen in an autoclave at 160°C. The mixture is then diluted with 1100 ml ether and the resulting solution is washed with 6% aqueous sodium hydroxide (2 x 450 ml). After drying over anhydrous magnesium sulfate, the ethereal solution is concentrated to give a yellow oil that is distilled under vacuum. 36.9 g of a fraction that came over at 65-72°C/0.3 Torr. is distilled again at 72-75°C/0.15 Torr. to give 29.5 g 2-methoxy-2-methyl-8-chlorochroman.

A mixture of 29.5 g 2-methoxy-2-methyl-8-chlorochroman in 200 ml ether and 295 ml aqueous 2N hydrochloric acid is stirred at ambient temperature until the IR spectrum shows that the hydrolysis is complete (18 hours). The ether layer is separated off, rapidly washed with 10% sodium bicarbonate solution and then with water. After drying over sodium sulfate, the solution is concentrated to give methyl o-hydroxy-m-chlorophenethyl ketone as an oil.

50 ml anhydrous pyridine is added to a solution of 10 g methyl o-hydroxy-m-chlorophenethyl ketone in 50 ml absolute alcohol. 10 g hydroxylamine hydrochloride is then added to the stirred mixture, which is then heated under reflux for 3 hours. The mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is washed with

water to remove the pyridine hydrochloride. The collected white crystals are dried under vacuum over phosphorus pentoxide to give methyl o-hydroxy-m-chlorophenethyl ketoxime, m.p. 102-111°C.

A mixture of 13.4 g methyl o-hydroxy-m-chlorophenethyl ketoxime and 436 g polyphosphoric acid is kept at 140°C for 1/2 hour. The mixture is then cooled in an ice bath and 670 ml concentrated ammonium hydroxide in 500 ml water is slowly added. The mixture is then extracted with chloroform and the combined chloroform extracts are washed with water and dried over magnesium sulfate. Distillation of the chloroform under reduced pressure affords N-2-hydroxy-3-chlorophenethylacetamide, m.p. 131-145°C.

A mixture of 6.7 g N-2-hydroxy-3-chlorophenethylacetamide and 300 ml concentrated hydrochloric acid is heated under reflux overnight. The cooled mixture is treated with aqueous ammonia to basic reaction (pH 10-11) and extracted with ether. The combined ether extracts are dried over magnesium sulfate. Distillation of the ether under reduced pressure affords the crude product which is recrystallized from isopropanol to give 2-hydroxy-3-chlorophenethylamine, m.p. 162°C (decomp).

Example 25

N-Cyclopentyl-, N-cyclooctyl-, and N-sec-butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

If the method described in example 23 is used, the following products are obtained from 5 g 2-hydroxyphenethylamine and 20 ml cyclopentanone or 20 ml cyclooctanone in 100 ml ethanol or 80 ml 2-butanone:

- a) N-cyclopentyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 201°C (decomp),
- b) N-cyclooctyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 132-137°C (decomp),
- c) N-2-butyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 149°C (decomp).

Example 26

N-n-Propyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride

- a) A mixture of 10 g 2-hydroxyphenylacetaldehyde, 10% palladium on animal charcoal and 50 ml n-propylamine is heated at 65°C under 95 atmospheres hydrogen for 18 hours. The catalyst is filtered off and the resulting solution is concentrated under reduced pressure. The residual oil is taken up in methanol, heated with ethanolic hydrogen chloride and the solution is diluted with ether. The resulting solid substance is recrystallized from methanol/ether to

give the amine hydrochloride as white crystals, m.p. 187°C (decomp).

Using n-octylamine, isopropylamine or cyclooctylamine instead of n-propylamine in the above method, the following compounds are obtained:

- b) N-n-octyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 108-109°C,
- c) N-isopropyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 166-168°C (decomp),
- d) N-cyclooctyl-2-hydroxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 130-136°C (decomp).

Example 27

N-Isopropyl-2,3-dimethoxyphenethylamine hydrochloride

- a) A mixture of 5.0 g 2,3-dimethoxyphenylacetaldehyde, 10% palladium on animal charcoal and 50 ml isopropylamine is heated at 75°C under 90 atmospheres hydrogen for 18 hours. After removal of the catalyst and distillation of the solvent under reduced pressure, the residue is taken up in methanol; ethanolic hydrogen chloride is added and the solution is diluted with ether. The precipitate is recrystallized to give the amine hydrochloride, m.p. 121°C (decomp).

Obtained using 2,5-dimethoxyphenacetaldehyde instead of the 2,3-dimethoxy derivative in the above method is:

- b) N-Isopropyl-2,5-dimethoxyphenethylamine hydrochloride, m.p. 138°C (decomp,
- c) The above products are also obtained if the imines arising as intermediate products are reduced with sodium borohydride.

As already stated, the compounds of Formula I possess hypotensive activity. This activity can be shown in test animals such as rats, cats or dogs by the usual pharmacological test methods.

To administer the compounds of Formula I, preferably in the form of their pharmaceutically compatible acid addition salts, they can be incorporated in compositions and dosage unit forms.

Pharmaceutically compatible acid addition salts include salts that are derived from an amine of Formula I and one of the following acids: hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, lactic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, aconitic acid, phthalic acid, tartaric acid, pamoic acid, enanthic acid and similar acids. The use of the hydrochloride

salts is preferred; other pharmaceutically compatible salts can be prepared from the latter or from the free bases by the usual methods.

The expression "dosage unit form," as it is used in the description and the claims, relates to physically discrete units that are suitable as individual doses for mammals, with each unit containing a pre-determined amount of the active material which is calculated so that the desired therapeutic effect is achieved, in combination with the necessary pharmaceutical diluents, solvents or carriers. The usual pharmaceutical unit dosage forms for oral or parenteral administration are for example tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, syrups and the like, and include delayed action preparations that are prepared by known methods.

The following examples describe the preparation of dosage unit forms.

Example 28

<u>Ingredients</u>	<u>Amount/capsule</u>
N-Isopropyl-2-hydroxyphenethylamine Hydrochloride	10 mg
Cornstarch	50 mg

The above-mentioned ingredients are mixed and put into two-piece hard gelatin capsules. Other pharmaceutically compatible salts of the active ingredient can be used as alternatives.

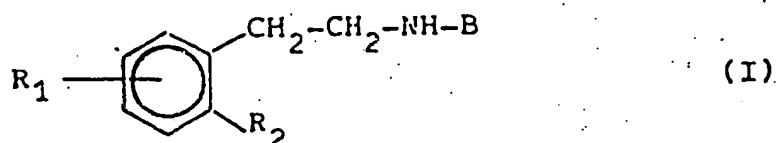
Example 29

<u>Ingredients</u>	<u>Amount/Tablet</u>
N-Isopropyl-2-acetoxyphenethylamine Hydrochloride	25 mg
Cornstarch	130 mg
Lactose	160 mg
Colloidal silicon dioxide	4 mg
Gelatin	5 mg
Magnesium stearate	1 mg

The above-mentioned ingredients are thoroughly mixed and pressed into tablets that contain 25 mg of the active ingredient and are suitable for oral administration. The tablets can be provided with notches so that smaller doses can be administered.

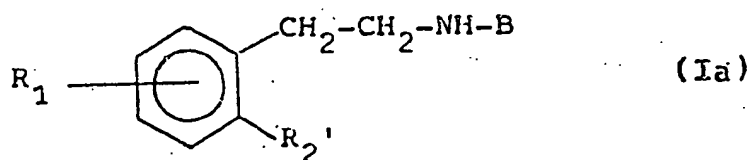
Patent Claims

1. Compound of Formula I



in which

- R_1 is hydrogen, hydroxy, chlorine or lower alkoxy or lower alkyl with a maximum of 4 carbon atoms,
- R_2 is hydroxy, methoxy, acetoxy or propionyxy, and
- B is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, with each of these groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or it signifies the group $-CR_3R_4R_5$, in which R_3 , R_4 , R_5 are in each case methyl or ethyl,
- and their acid addition salts.
2. Compound as in claim 1, characterized by the fact that the acid addition salt is a pharmaceutically compatible salt.
3. Compound as in claims 1 and 2, characterized by the fact that R_2 signifies only hydroxyl or methoxy.
4. Compound as in claims 1 and 2, characterized by the fact that R_1 is different from hydroxyl and R_2 is only acetoxy or propionyxy, as the hydrochloride.
5. Compound as in claims 1 and 2, characterized by the fact that B is alkyl or isoalkyl, with each containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or cycloalkyl with from 5 up to and including 8 carbon atoms, and R_2 is only hydroxyl or methoxy.
6. Method for the preparation of compounds of Formula Ia



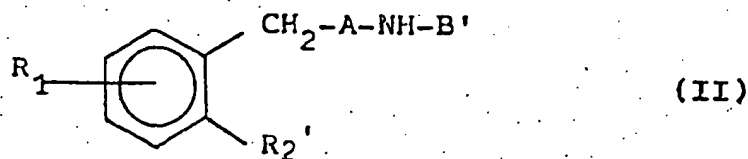
in which

- R_1 is hydrogen, hydroxy, or chlorine, or lower alkoxy or lower alkyl with a maximum of 4 carbon atoms,

R_2' is hydroxy or methoxy, and

B is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, with each of these groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or it is the group $-CR_3R_4R_5$, in which R_3 , R_4 , R_5 are in each case methyl or ethyl,

and their addition salts, characterized by the fact that a compound of Formula II



in which

A signifies a carbonyl or methylene group,

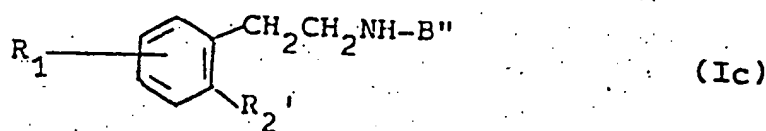
B' has the significance given above for B and in addition can also be alkanoyl or isoalkanoyl with from 3 up to and including 8 carbon atoms, provided that only one of A and B' contains a carbonyl group, and

R_1 and R_2' have the above-mentioned meanings,

is reduced in an inert solvent by means of a complex metal hydride or by borane or diborane, if desired a product in which R_1 is lower alkoxy and/or R_2' is methoxy, is converted by ether cleavage to the corresponding compound in which R_1 and/or R_2' are hydroxy, and if desired a product is converted to an acid addition salt with an inorganic or organic acid.

7. Method as in claim 6, characterized by the fact that a compound of Formula II is used in which the carbonyl group is represented by the symbol A.
8. Method as in claim 6, characterized by the fact that a compound of formula II is used in which the symbol B' represents an alkanoyl or isoalkanoyl group.
9. Method as in claim 6, characterized by the fact that borane or diborane are used as the reducing agent.
10. Method as in claim 6, characterized by the fact that a complex metal hydride is used as the reducing agent.
11. Method as in claim 6, characterized by the fact that a product that contains lower alkoxy- and/or methoxy groups is subjected to ether cleavage.

12. Method as in claim 11, characterized by the fact that the lower alkoxy group is methoxy and the ether cleavage is effectuated by acid hydrolysis.
13. Method for the preparation of compounds of formula Ic,



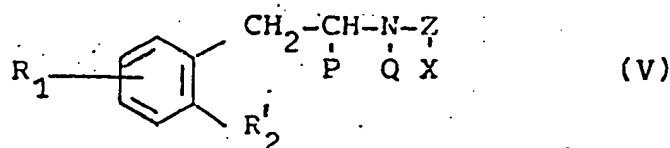
in which

R_1 is hydrogen, hydroxy, chlorine or lower alkyl or lower alkoxy with a maximum of 4 carbon atoms,

R_2' is hydroxy or methoxy, and

B'' is alkyl or isoalkyl, with each of the groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or cycloalkyl with from 5 up to and including 8 carbon atoms,

and their acid addition salts, characterized by the fact that a compound of Formula V



in which

P and Q together represent a bond,

X is hydrogen,

-ZX is alkyl, isoalkyl or cycloalkyl, or

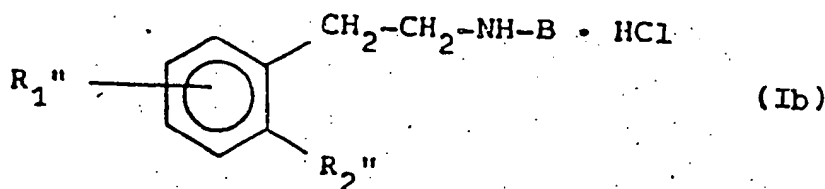
Q and X together signify a bond,

P is hydrogen, and

Z signifies alkylidene, isoalkylidene or cycloalkylidene, and R_1 and R_2' have the meanings given above,

is reduced with catalytically activated hydrogen or a complex metal hydride, if desired a product that contains lower alkoxy and/or methoxy groups is hydrolysed to the corresponding hydroxyl derivative, and if desired the product is converted to an acid addition salt with an organic or inorganic acid.

14. Method as in claim 13, characterized by the fact that catalytically activated hydrogen is used.
15. Method as in claim 14, characterized by the fact that the catalyst contains a metal of the palladium group or platinum and the method is carried out at a pressure in the range from 1 to 100 atmospheres and in a temperature range of 20 to 90°C.
16. Method as in claim 15, characterized by the fact that a compound of Formula V is used in which X is hydrogen.
17. Method as in claim 15, characterized by the fact that a compound of Formula V is used in which P is hydrogen.
18. Method as in claim 13, characterized by the fact that a complex metal hydride is used.
19. Method as in claim 13, characterized by the fact that the complex metal hydride is sodium borohydride.
20. Method for the preparation of a compound of Formula Ib



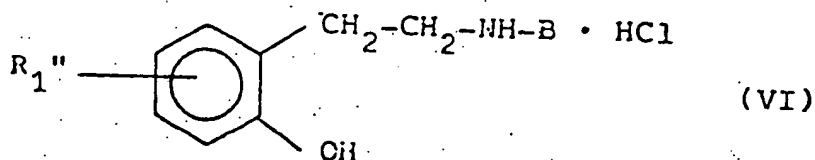
in which

R_1'' is hydrogen, chlorine, lower alkoxy, lower alkyl or lower alkanoyloxy with a maximum of 4 carbon atoms,

R_2'' is acetoxy or propionoxy, and

B is alkyl or cycloalkyl, with each of these groups containing from 3 up to and including 8 carbon atoms, or it is the group $\text{---CR}_3\text{R}_4\text{R}_5$, in which R_3 , R_4 , R_5 are in each case methyl or ethyl,

characterized by the fact that a compound of formula VI



in which

R_1'' and B have the abovementioned meanings,

is alkanoylated with a lower alkanoyl chloride, if necessary in the presence of the corresponding lower alkanecarboxylic acid anhydride.

21. Therapeutic composition with hypotensive activity in warm-blooded animals, characterized by the fact that it contains a therapeutically effective quantity of a compound of Formula I as in claims 1 and 2, that is compounded together with a pharmaceutically compatible diluent or carrier for it, and in dosage forms that are suitable for internal administration.

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Patentamt

Int. Cl.: C 07 c, 91/34
C 07 c, 91/14
A 61 k

Deutsche Kl.: 12 q, 32/21
12 o, 14
30 h, 2/36

18826

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1 959 898

Aktenzeichen: P 19 59 898.2
Anmeldetag: 28. November 1969
Offenlegungstag: 18. Juni 1970

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 29. November 1968 11. August 1969 30. September 1969

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 786806 849135 862532

54

Bezeichnung: ortho-substituierte Phenäthylamine und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: J. R. Geigy AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: Zumstein, Dr. F.; Assmann, Dr. E.; Koenigsberger, Dr. R.;
Holzbauer, Dipl.-Phys. R.; Zumstein jun., Dr. F.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt: Pesterfield jun., Enos Charles, Briarcliff Manor;
Patel, Jashabhai Kalidos, Dobbs Ferry, N. Y. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1 959 898

ORIGINAL INSPECTED

6. 70 009 825 2136

23/110

B Alkyl, Isoalkyl oder Cycloalkyl bedeutet, wobei jede dieser Gruppen 3 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder die Gruppe $-CR_3R_4R_5$ bedeutet, worin R_3 , R_4 und R_5 jeweils Methyl oder Äthyl darstellt.

und ihre Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Standardversuche an warmblütigen Tieren haben gezeigt, daß Verbindungen der Formel I und besonders ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze fähig sind, den Blutdruck zu senken. Daraus kann man schließen, daß die Verbindungen und ihre Salze als hypotensive Mittel beispielsweise bei Hypertension nützlich sind.

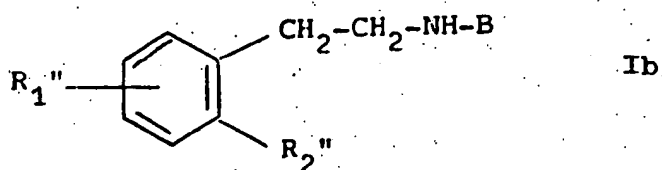
Die Ausdrücke "niedrig Alkyl" und "niedrig Alkoxy" bedeuten Alkyl- und Alkoxygruppen, die 1 bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten. Beispiele für niedrige Alkylgruppen sind somit Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl. Methyl und Äthyl sind bevorzugt. Beispiele für niedrige Alkoxygruppen sind Methoxy, Athoxy, Isopropoxy- und Butoxygruppen. Der Ausdruck "Alkyl" bedeutet einen aliphatischen, gesättigten, nicht-verzweigten Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatome enthalten kann, wobei dieser Rest mit dem Stickstoffatom mittels des ersten, zweiten oder dritten Kohlenstoffatoms davon verbunden sein kann. Beispiele für solche Alkylgruppen sind 1- und 2-Propyl-, 1- und 2-Butyl- und 1-, 2- und 3-Pentyl-, -hexyl-, -heptyl- und -octylgruppen. "Isoalkyl" bedeutet einen terminal verzweigten, gesättigten Kohlenwasserstoffrest der Formel $-(CH_2)_n-CH(CH_3)_2$, worin n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 5 darstellt. Solche Isoalkylgruppen sind Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl-(3-methylbutyl), Isohexyl-(4-methylpentyl), Isoheptyl-(5-methylhexyl) und Isooctyl-(6-methylheptyl). Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Eine Reihe primärer, sekundärer und tertiärer ortho-substituierter Phenäthylamine sind bekannt. Für diese Verbindungen wurde

009825/2136

worin R_2' Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

R_1 und B die unter Formel I gegebene Definition besitzen, und ii) solche Arten der Formel I, und besonders die Hydrochloride davon, die von der Formel Ib umfaßt werden

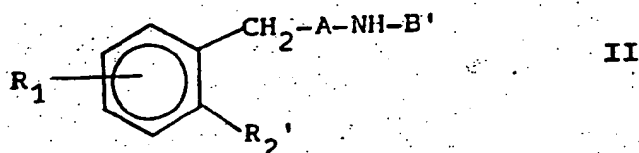


worin R_1'' die für R_1 unter Formel I gegebene Bedeutung besitzt, ausgenommen Hydroxy,

R_2'' Acetoxy oder nur Propionoxy bedeutet und

B die unter Formel I gegebene Bedeutung besitzt.

Die Verbindungen der Formel Ia und ihre Säureadditionssalze werden durch Reduktion einer Verbindung der Formel II



hergestellt, worin

A die Carbonyl- oder die Methylengruppe bedeutet,

B' die für B gegebene Bedeutung besitzt und zusätzlich ebenfalls Alkanoyl oder Isoalkanoyl mit 3 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatomen darstellt, vorausgesetzt, daß entweder nur A oder B' eine Carbonylgruppe enthält, und

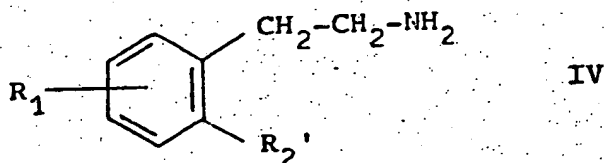
R_1 und R_2' die unter Formel Ia gegebene Bedeutung besitzen, wobei die Reduktion in einem inerten Lösungsmittel mit einem komplexen Metallhydrid oder Boran oder Dikran durchgeführt wird, gewünschtenfalls wird ein Produkt, worin R_1 niedrig Alkoxy und/oder R_2' Methoxy bedeuten, in die entsprechende Verbindung, in der R_1 und/oder R_2' Hydroxy bedeuten, durch Ätherspaltung überführt wird und gewünschtenfalls ein Reaktionsprodukt in ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure umgewandelt wird.

009825/2136

Leichtes Erwärmen, beispielsweise zur Rückflußtemperatur, kann angewendet werden, um die Reaktion zu beschleunigen. Die Amide werden durch übliche Verfahren in kristalliner oder flüssiger Form isoliert und sind im allgemeinen genügend rein, um bei dem oben angegebenen Reduktionsverfahren ohne weitere Reinigung verwendet werden zu können.

Die Isocumarone der Formel III sind bekannt, oder sie können aus bekannten Materialien hergestellt werden, wie es in den Beispielen näher beschrieben wird.

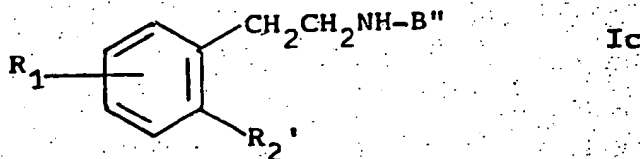
Die Amide der Formel II, worin B' n-Alkanoyl bedeutet, können durch Alkanoylierung eines primären Amins der Formel IV



worin R_1 und R_2' die unter Formel Ia gegebene Bedeutung besitzen, hergestellt werden. Geeignete Alkanoylierungsmittel sind beispielsweise n-Alkancarbonsäureanhydride; die angewandten Alkanoylierungsverfahren sind die bekannten.

Eine Anzahl primärer Amine der Formel IV ist bekannt, andere können hergestellt werden beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Phenylacetamide.

Eine Anzahl von Verbindungen, die unter die Formel Ia fallen und durch die Formel Ic dargestellt werden



009825/2136

Das Verfahren wird vorzugsweise in flüssiger Phase ausgeführt, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie eines niedrigen Alkanols, beispielsweise Methanol, Äthanol oder Propanol. Verwendet man für die Reduktion Wasserstoff, so wird er durch einen metallischen Katalysator katalytisch aktiviert, wobei das Metall eines der Palladium- oder Platingruppe ist. Geeignete Katalysatoren sind beispielsweise Platin auf Tierkohle oder Palladium auf Tierkohle. Es ist vorteilhaft, bei Drucken bis zu 100 Atmosphären und bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 100°C zu arbeiten. Das Produkt wird aus der Reaktionsmischung durch übliche Verfahren isoliert, gewöhnlich in Form eines Salzes, wie das Hydrochlorid.

Verwendet man ein komplexes Metallhydrid, wird eine Lösung der Verbindung der Formel V in einem niedrigen Alkanol mit Natriumborhydrid behandelt und das Produkt in bekannter Weise isoliert.

Die Ausgangsverbindungen der Formel V werden hergestellt, indem man einen Phenylacetaldehyd, der in dem Phenylring gemäß den Bedeutungen von R_1 und R_2' substituiert ist, mit einem Amin H_2N-B'' mischt, worin B'' die unter Formel Ic gegebene Definition besitzt, oder indem man ein Phenyläthylamin, das in dem Phenylring gemäß den Bedeutungen von R_1 und R_2' substituiert ist, mit einem 2- oder 3-Alkanon oder einem Cycloalkanon entsprechend den für den Substituenten B'' unter Formel Ic gegebenen Definitionen für "Alkyl" und "Cycloalkyl" vermischt, gegebenenfalls in Lösung. Sie werden im allgemeinen nicht in Substanz isoliert, sondern sofort der oben beschriebenen Reduktion unterworfen.

Die notwendigen Phenylacetaldehyde und Phenäthylamine sind entweder bekannt oder werden durch bekannte chemische Umsetzungen hergestellt.

Die Erfindung befaßt sich ebenfalls mit 2-(niedrig Alkanoyloxy)-phenäthylaminen und ihren Hydrochloridsalzen der Formel Ib

009825/2136

worin R_1 und B die oben gegebene Definition besitzen, mit Acetyl- oder Propionylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart des entsprechenden Säureanhydrids hergestellt.

Die Alkanoylierung wird durch Behandeln eines Salzes der Formel VI mit einem Säurechlorid, gegebenenfalls in Gegenwart des entsprechenden Säureanhydrids, bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 120°C hergestellt. Das Produkt wird isoliert, indem man die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung im Vakuum entfernt und den Rückstand aus einem niedrigen Alkanol, wie Methanol oder Äthanol, gegebenenfalls unter Verdünnung mit einem niedrigen Dialkyläther, wie Diäthyläther, oder einem niedrigen Alkanon, wie Aceton, umkristallisiert.

Die phenolischen Aminhydrochloride der Formel VI können gemäß dem in dem ersten Teil dieser Anmeldung beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie jedoch zu beschränken. Die Temperaturen sind in $^{\circ}\text{C}$ angegeben.

Beispiel 1

a) N-n-Propyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 19,32 g N-n-Propyl-2-hydroxyphenylacetamid ($F = 65^{\circ}\text{C}$, Zers.) in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise während 1 Stunde zu einer gerührten Lösung von 1 Mol Boran in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0° unter Stickstoff zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung (0°) wird dann sorgfältig durch Zugabe von 700 ml 3n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, und das Tetrahydrofuran wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Das unlösliche Rohprodukt wird gesammelt und an der Luft getrocknet. Umkristallisation dieses Materials aus Äthanol/Äther liefert

009825/2136

digung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 1/2 Stunde am Rückfluß erhitzt, und die Lösungsmittel werden durch Destillation bei vermindertem Druck entfernt, wobei man das Amid als Öl erhält.

Beispiel 3

a) N-Isopropyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 12 g N-Isopropyl-2-hydroxyphenylacetamid ($F = 117$ bis 118°) in 125 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1 Mol Boran in 188 ml Tetrahydrofuran bei 0° unter Stickstoff zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 740 ml wäßriger 3n-Chlorwasserstoffsäure vorsichtig angesäuert, und das Tetrahydrofuran wird dann durch Destillation entfernt. Der wäßrige Rückstand wird dann durch Zugabe von 100 ml 9n-Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht, und die entstehende Lösung wird erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der ölige Rückstand wird in 35 ml Äthanol aufgenommen, mit 7,8 ml äthanolischem 8,7n-Chlorwasserstoff versetzt, und die Lösung wird mit 200 ml Äther verdünnt. Der Niederschlag, $F = 169^{\circ}$ (Zers.) wird gesammelt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert, wobei man das Produkt als das Hydrochlorid, $F = 169,5^{\circ}$ (Zers.) erhält.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

b) N-Isopropyl-2-hydroxyphenylacetamid

Eine Mischung von 19,8 g Isocumaron und 300 ml Isopropylamin wird 1 Stunde am Rückfluß erhitzt, und das überschüssige Amin wird dann durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird in heißem Benzol gelöst, und die Benzollösung wird eingedampft, bis die Kristallisation beginnt. Die ausgefallenen

009825/2136

100 ml wasserfreiem Benzol zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung auf einem Dampfbad $1/4$ Stunde am Rückfluß erhitzt, und dann wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Das zurückbleibende Öl wird in Petroläther (Kp. 30 bis 60°) bei 0° 1 Stunde gerührt, wobei sich das Amid als farbloser kristalliner Feststoff, $F = 63^{\circ}$ abscheidet.

- c) Aus N-Isobutyl-2-hydroxyphenylacetamid, hergestellt gemäß dem in Teil b) angegebenen Verfahren aus Isocumaron und Isobutylamin, erhält man gemäß dem Verfahren, das in Teil a) beschrieben ist, das Hydrochlorid von N-Isobutyl-2-hydroxyphenäthylamin, $F = 235$ bis 236° .
- d) Verwendet man anstelle von sek.-Butylamin, wie in Teil b) beschrieben, Isoamylamin und reduziert das so erhaltene Amid gemäß dem in Teil a) beschriebenen Verfahren, so erhält man N-(3-Methylbutyl)-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid, $F = 215$ bis 216° (Zers.).
- e) Verwendet man 4-Methylpentylamin anstelle von sek.-Butylamin bei dem in Teil b) beschriebenen Verfahren und reduziert das so erhaltene Amid gemäß dem in Teil a) beschriebenen Verfahren, so erhält man N-(4-Methylpentyl)-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid, $F = 137$ bis $138,5^{\circ}$.

Beispiel 5

a) N-tert.-Butyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 28 g N-tert.-Butyl-2-hydroxyphenylacetamid in 125 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1 Mol Boran in 400 ml Tetrahydrofuran bei 0° , unter Stickstoff gegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wird durch vorsichtige Zugabe von 800 ml wäßriger 3n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, und das Tetrahydrofuran wird dann durch Destillation entfernt. Es scheidet sich ein

009825/2136

Äther gewaschen. Umkristallisation aus Methanol/Äther liefert das Produkt, $F = 168^{\circ}$.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

b) N-Cyclopropyl-2-hydroxyphenylacetamid

Eine Lösung von 20 g Cyclopropylamin in 50 ml Benzol wird tropfenweise während 15 Minuten zu einer gerührten Lösung von 20 g Isocumaron in 100 ml wasserfreiem Benzol zugegeben. Die Mischung wird 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und dann bei Dampfbadtemperatur 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation entfernt, und zu der heißen Mischung werden 50 ml Petroläther gegeben. Beim Kühlen scheidet sich das Amid ab. Es wird gesammelt und gut mit Benzol gewaschen, $F = 125^{\circ}$ (Zers.).

Beispiel 7

a) N-Cyclopentyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 13,16 g N-Cyclopentyl-2-hydroxyphenylacetamid ($F = 128^{\circ}$, Zers.) in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise während 1 Stunde zu einer gerührten Lösung von 1 Mol Boran in 180 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0° unter Stickstoff zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die auf 0° gekühlte Reaktionsmischung wird sorgfältig mit 550 ml 3n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, und das Tetrahydrofuran wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Mischung wird 15 Stunden stehen gelassen, und das unlösliche Material wird gesammelt und an der Luft getrocknet. Umkristallisation aus Äthanol/Äther liefert das Produkt, $F = 201^{\circ}$ (Zers.).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

b) N-Cyclopentyl-2-hydroxyphenylacetamid

Eine Lösung von 15 ml Cyclopentylamin in 50 ml Benzol wird

009825/2136

b) 2,3-Dimethoxyphenylacetylchlorid

Eine Lösung von 101 g 2,3-Dimethoxyphenyllessigsäure in 300 ml Benzol wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 100 ml Thionylchlorid in 200 ml Benzol gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt, und überschüssiges Reagens und Lösungsmittel werden auf einem Rotary-Verdampfer bei Zimmertemperatur entfernt, wobei man das Säurechlorid erhält, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet werden kann.

c) 7-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan

Eine Lösung von 43 g 2,3-Dimethoxyphenylacetylchlorid in 200 ml Schwefelkohlenstoff wird langsam zu einer Suspension von 53,2 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 1400 ml Schwefelkohlenstoff bei 0° zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 24 Stunden bei 0° gerührt. Die Mischung wird dann in eine Mischung von 500 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und Eis gegossen, die Schwefelkohlenstoffschicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht mit Äther gewaschen. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck liefert einen öligen Rückstand, der im Vakuum destilliert wird. Das Produkt wird bei 115°/0,005 Torr. gesammelt und wird sofort fest.

d) N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenylacetamid

Eine Lösung von 22 ml Isopropylamin in 50 ml Benzol wird tropfenweise während 1/2 Stunde zu einer gerührten Lösung von 22 g 7-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]furan in 150 ml Benzol zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung bei Dampfbadtemperatur 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und dann auf die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Die Mischung wird heftig gerührt, und 50 ml Petroläther werden zugefügt. Der Feststoff wird gesammelt und gut mit kaltem Benzol gewaschen. Trocknen an der Luft liefert das gewünschte Amid, F = 135 bis 136°.

009825/2136

n_D^{25} 1,5123 erhält.

c) 2,3-Dioxo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo/[b]7furan

Eine Lösung von 148,1 g o-Tolylchlorglyoxalat in 180 ml 1,1,2,2-Tetrachloräthan wird während eines Zeitraums von 90 Minuten zu einer eiskalten Suspension von 115 g Aluminiumchlorid in 420 ml symm.-Tetrachloräthan gegeben. Die Reaktionsmischung wird dann 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. 400 ml wäßrige 3n-Chlorwasserstoffsäure und dann Wasser werden zu der gekühlten Mischung gegeben. Die Mischung wird mit wenig Chloroform verdünnt, um die Emulsion zu trennen, und die organische Schicht wird abgetrennt. Die organische Schicht wird mit 3n-Chlorwasserstoffsäure, dann mit Wasser und schließlich mit etwas gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das meiste Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgestreift. Der Rückstand wird mit Tetrachlorkohlenstoff verdünnt, und die sich abscheidenden gelben Kristalle werden gesammelt und getrocknet, F = 97 bis 128°.

d) 2-Hydroxy-3-methylmandelsäurelacton

Eine Mischung von 30 g 2,3-Dioxo-7-methyl-2,3-dihydrobenzo/[b]7furan und 3 g 10%-iges Palladium auf Tierkohle in 750 ml Essigsäure wird unter Wasserstoff bei Atmosphärendruck geschüttelt. Nachdem ca. 4175 ml Wasserstoff verbraucht sind, hört die Aufnahme von Wasserstoff auf. Die filtrierte Lösung wird bei vermindertem Druck von dem Lösungsmittel abgestreift. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit Natriumbicarbonatlösung und dann mit etwas Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgestreift, wobei man das Lacton als gelbes Öl erhält.

e) 7-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo/[b]7furan

Eine Mischung von 1,61 g rotem Phosphor, 0,537 g Jod und 20 ml Eisessig wird bei Zimmertemperatur 25 Minuten stehen-

009825/2136

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

b) N-n-Octyl-2-hydroxyphenylacetamid

12 ml n-Octylamin werden zu einer Lösung von 12 g Isocumaron in 130 ml Benzol zugegeben, und die entstehende leicht gelbe Lösung wird 4 Stunden bei 70° gerührt und dann 2 Tage bei Zimmertemperatur. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck konzentriert. Eine Lösung des zurückbleibenden Öls in Äther wird mit wäßriger 3n-Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und schließlich unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man ein schweres Öl erhält, das langsam kristallisiert, F = 42 bis 49°.

Beispiel 11

a) N-Cyclooctyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 26,3 g N-Isopropyl-2-hydroxyphenylacetamid (F = 96 bis 108°) in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer Lösung von 1 Mol Boran in 202 ml Tetrahydrofuran bei 0° unter Stickstoff gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Zu der gekühlten Reaktionsmischung gibt man vorsichtig 295 ml wäßrige 3n-Chlorwasserstoffsäure und entfernt dann das Lösungsmittel durch Destillation. Der Niederschlag wird gesammelt und dann mit wäßriger 3n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Der Feststoff wird durch azeotrope Destillation mit Äthanol/Benzol getrocknet und dann aus Methanol/Äther umkristallisiert, wobei man das Produkt als weiße Kristalle erhält, F = 133 bis 137° (Zers.).

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen hergestellt:

b) N-Cyclooctyl-2-hydroxyphenylacetamid

Eine Mischung aus 15 g Isocumaron, 20 ml Cyclooctylamin und 150 ml Benzol wird über Nacht am Rückfluß erhitzt, und das Lösungsmittel wird dann durch Destillation unter verminder-

009825/2136

Die erforderlichen Isocumarone können folgendermaßen hergestellt werden:

2,6-Dimethoxyphenylacetonitril, das man beispielsweise aus 2,6-Dimethoxybenzoesäure durch Veresterung, Reduktion des Benzylalkohols mit Boran, Umwandlung in das Benzylchlorid mit Thionylchlorid und Behandlung mit Natriumcyanid erhalten kann, wird mit Natriumhydroxyd hydrolysiert, wobei man 2,6-Dimethoxyphenylelessigsäure, $F = 149$ bis 150° , erhält. Diese wird mit 48%-iger Bromwasserstoffsäure behandelt, wobei man 2,6-Dihydroxyphenylelessigsäure erhält, die dann mit p-Toluolsulfonsäure zu dem 2-Oxo-4-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan, $F = 138$ bis 140° cyclisiert wird. 2-Oxo-5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan, $F = 73$ bis 74° , wird in analoger Weise aus 2-Methoxy-5-methylphenylacetonitril erhalten.

Ähnlich wird 2-Oxo-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan, $F = 132^{\circ}$, aus 2-Hydroxy-5-chlorphenylelessigsäure durch Ringschluß mit p-Toluolsulfonsäure erhalten.

2-Oxo-5-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan, $F = 90$ bis 91° , wird aus 2,5-Dimethoxyphenylacetylchlorid durch Zugabe einer Lösung aus 23,2 g des Säurechlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff zu einer Suspension von 28 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 700 ml des gleichen Lösungsmittels unter Stickstoff und bei 0° erhalten. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung bei 0° 24 Stunden gerührt und dann mit einer Mischung aus 400 ml Chlorwasserstoffsäure und Eis zersetzt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Extrakte und die organische Schicht werden mit Wasser, wäßrigem Natriumhydroxyd und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird die organische Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man die gewünschte Verbindung erhält, die durch Destillation bei 115 bis $117^{\circ}/0,05$ Torr. weiter gereinigt werden kann.

009826/2136

das Hydrochlorid mit einem $F = 112^{\circ}$ (Zers.).

Beispiel 15

N-Isopropyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 9,7 g N-Isopropyl-2-hydroxyphenylacetamid in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise bei Zimmertemperatur zu einer gerührten Suspension von 3,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml des gleichen Lösungsmittels zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die entstehende Mischung bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt und dann 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird durch sorgfältige Zugabe von 25 ml Isopropanol zu der gekühlten Mischung zertsört. Danach werden 150 ml wäßrige 3n-Chlorwasserstoffsäure zugefügt und die Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wird gesammelt, mit 3n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Methanol/Äther liefert das Produkt als farblose Kristalle, $F = 169$ bis 171° , ein Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe zeigt keine Schmelzpunktdepression.

Beispiel 16

N-n-Butyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 3,5 ml Buttersäureanhydrid in 15 ml wasserfreiem Benzol wird tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 3,0 g 2-Hydroxyphenäthylamin und 1,6 ml Triäthylamin in 30 ml Benzol zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Mischung wird mit Kaliumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung konzentriert, wobei man das N-(2-Hydroxyphenäthyl)-butyramid als ein Öl erhielt, das langsam fest wurde, $F = 70^{\circ}$.

Dieses Material wurde dann, wie in Teil b) von Beispiel 2 beschrieben, reduziert, wobei man das Aminhydrochlorid, $F = 188,5$ bis 190° , erhielt, das in jeder Beziehung mit dem in

009825/2136

- e) N-n-Butyl-2-methoxy-5-chlorphenäthylamin-hydrochlorid,
F = 190 bis 191°,
- f) N-Isopropyl-2,3-dimethoxyphenäthylamin-hydrochlorid, F =
121° (Zers.),
- g) N-Isopropyl-2,5-dimethoxyphenäthylamin-hydrochlorid, F =
138° (Zers.),
- h) N-n-Butyl-2,3-dimethoxyphenäthylamin-hydrochlorid, F =
135°.

Die Ausgangsmaterialien wurden auf folgende Weise erhalten:

Eine Lösung von 24 g Thionylchlorid in 50 ml Benzol wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 24,9 g 2-Methoxyphenyl-essigsäure in 200 ml wasserfreiem Benzol gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann 1 weitere Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Überschüssiges Reagens und das Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt, und das zurückbleibende dunkelgefärbte Öl wird bei 100°/1,5 Torr. destilliert, wobei man 2-Methoxyphenylacetylchlorid, das erneut bei 85°/0,5 Torr. destilliert wird, erhält.

Eine Lösung von 15 ml Isopropylamin in 50 ml Äther wird tropfenweise zu einer gerührten und gekühlten Lösung von 15,5 g 2-Methoxyphenylacetylchlorid in 350 ml wasserfreiem Äther gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und der Feststoff durch Filtration entfernt. Die Ätherlösung wird mit Wasser gut gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernung des Äthers unter vermindertem Druck liefert N-Isopropyl-2-methoxyphenylacetamid als farblosen Feststoff, F = 108° (Zers.).

Ähnlich erhält man aus Isopropylamin und

009825/2136

BAD ORIGINAL

Beispiel 18N-Isopropyl-2-hydroxyphenäthylaminheptanoat

Eine Lösung von 10,0 g N-Isopropyl-2-hydroxyphenäthylaminhydrochlorid in Methanol wird mit einem Äquivalent wässrigem Natriumhydroxyd behandelt. Die entstehende Mischung wird zur Trockne aufkonzentriert und der Rückstand mit Isopropanol extrahiert. Die Extrakte werden unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man die freie Base erhält.

Eine Lösung dieser freien Base in Methanol wird mit 6,6 g Heptancarbonsäure behandelt. Die entstehende Lösung wird aufkonzentriert, wobei man ein schweres Öl erhält, das langsam kristallisiert. Zwei Umkristallisationen aus Äther liefern das Salz als weiße Kristalle, F = 93,5 bis 95,5°.

Beispiel 19N-Isopropyl-2,3-dihydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Eine Mischung von 1 g N-Isopropyl-2-hydroxy-3-methoxyphenäthylamin-hydrochlorid in 30 ml konzentrierter wässriger Chlorwasserstoffsäure wird in einem abgeschmolzenen Rohr 3 Stunden bei 160° erhitzt. Konzentration der entstehenden Lösung unter vermindertem Druck liefert das Produkt, das aus Methanol/Äther umkristallisiert wird, F = 145°.

Beispiel 20N-Isopropyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

a) Eine Mischung von 0,8 g N-Isopropyl-2-methoxyphenäthylaminhydrochlorid und 30 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird auf 160° in einem abgeschmolzenen Rohr 3 Stunden erhitzt. Die entstehende klare Lösung wird unter vermindertem Druck aufkonzentriert, und der erhaltene Feststoff wird aus Methanol/Äther umkristallisiert, wobei man das Produkt als farblose Kristalle erhält, F = 168 bis 169° (Zers.). Die Verbindung war in jeder Beziehung identisch mit der Verbindung, die gemäß Beispiel 3 hergestellt wurde.

009825/2136

- d) N-Cyclopentyl-2-acetoxypheäthylamin-hydrochlorid, F = 141°,
- e) N-Isopropyl-2-acetoxy-5-chlorphenäthylamin-hydrochlorid,
F = 196 bis 197° und
- f) N-n-Butyl-2-acetoxy-5-chlorphenäthylamin-hydrochlorid,
F = 159 bis 160,5°.

Beispiel 22

N-Isopropyl-2-acetoxypheäthylamin-hydrochlorid

Eine Lösung von 10,0 g N-Isopropyl-2-hydroxypheäthylamin-hydrochlorid, 25 ml Acetylchlorid und 25 ml Essigsäureanhydrid wird 22 Stunden auf 100° erhitzt. Die gekühlte Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand in wenig Methanol gelöst. Die entstehende Lösung wird mit Äther verdünnt und die Lösung mit trockenem Chlorwasserstoffgas behandelt, bis sich ein unlösliches Öl zu bilden beginnt. Die Mischung wird dann bei 0° aufbewahrt, wobei das Öl kristallisiert. Weitere Verdünnung mit Äther liefert das Ester-hydrochlorid, F = 138,5° (Zers.).

Beispiel 23

N-Isopropyl-2-hydroxypheäthylamin-hydrochlorid

Eine Mischung von 4,0 g 2-Hydroxypheäthylamin, 10%igem Palladium-auf-Tierkohle und 175 ml Aceton wird auf 70°C unter einem Druck von 90 Atmosphären Wasserstoff 18 Stunden erhitzt. Die entstehende Lösung wird filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man ein Öl erhält. Das Öl wird in wenig Methanol gelöst, und die Lösung wird mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt und mit wasserfreiem Äther verdünnt, wobei man das Aminhydrochlorid erhält, das aus Methanol/Äther umkristallisiert wird, F = 167 bis 171°C.

Beispiel 24

N-Isopropyl-2-hydroxy-3-chlorphenäthylamin

Eine Mischung von 3,1 g 2-Hydroxy-3-chlorphenäthylamin, 225 ml

009825/2136

der gerührten Mischung zugefügt, die dann 3 Stunden am Rückfluß erhitzt wird. Die Mischung wird unter vermindertem Druck konzentriert, und der Rückstand wird mit Wasser gewaschen, um das Pyridin-hydrochlorid zu entfernen. Die gesammelten weißen Kristalle werden im Vakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet, wobei man Methyl-o-hydroxy-m-chlorphen-äthylketoxim, $F = 102$ bis 111°C , erhält.

Eine Mischung von 13,4 g Methyl-o-hydroxy-m-chlorphenäthylketoxim und 436 g Polyphosphorsäure wird bei 140°C 1/2 Stunde gehalten. Die Mischung wird dann in einem Eisbad gekühlt, und 670 ml konzentriertes Ammoniumhydroxyd in 500 ml Wasser werden langsam zugefügt. Die Mischung wird dann mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Chloroforms unter vermindertem Druck liefert N-2-Hydroxy-3-chlorphenäthylacetamid, $F = 131$ bis 145°C .

Eine Mischung von 6,7 g N-2-Hydroxy-3-chlorphenäthylacetamid und 300 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird über Nacht am Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Mischung wird mit wäßrigem Ammoniak bis zur basischen Reaktion (p_{H} 10 bis 11) versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Äthers unter vermindertem Druck liefert das Rohprodukt, das aus Isopropanol umkristallisiert wird, wobei man das 2-Hydroxy-3-chlorphenäthylamin, $F = 162^{\circ}\text{C}$ (Zers.) erhält.

Beispiel 25

N-Cyclopentyl-, N-Cyclooctyl- und N-sek.-Butyl-2-hydroxyphenäthylamin-hydrochlorid

Verwendet man das in Beispiel 23 beschriebene Verfahren, so erhält man aus 5 g 2-Hydroxyphenäthylamin und 20 ml Cyclopentanon oder 20 ml Cyclooctanon in 100 ml Äthanol oder 80 ml 2-Butanon die folgenden Produkte:

009825/2136

wurde unter 90 Atmosphären Wasserstoff bei 75° 18 Stunden erhitzt. Nach Entfernung des Katalysators und Abdestillieren der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Methanol aufgenommen; äthanolischer Chlorwasserstoff wurde zugefügt und die Lösung mit Äther verdünnt. Der Niederschlag wurde umkristallisiert, wobei man das Aminhydrochlorid, F = 121° (Zers.) erhielt.

Verwendet man 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyd anstelle des 2,3-Dimethoxyderivats in dem obigen Verfahren, so erhält man:

- b) N-Isopropyl-2,5-dimethoxyphenäthylamin-hydrochlorid, F = 138° (Zers.).
- c) Die obigen Produkte werden ebenfalls erhalten, wenn die als Zwischenprodukte entstehenden Imine mit Natriumborhydrid reduziert werden.

Wie bereits angegeben, besitzen die Verbindungen der Formel I hypotensive Aktivität. Diese Aktivität kann in Testtieren, wie der Ratte, der Katze oder dem Hund durch übliche pharmakologische Testverfahren gezeigt werden.

Um die Verbindungen der Formel I zu verabreichen, vorzugsweise in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, können sie in Zusammensetzungen und Dosiseinheitsformen eingearbeitet werden.

Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze schließen Salze ein, die sich von einem Amin der Formel I und einer der folgenden Säuren ableiten: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Succinsäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Aconitsäure, Phthalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Önanthsäure und ähnliche Säuren. Die Verwendung der Hydrochloridsalze ist bevorzugt; andere pharmazeutisch verträgliche Salze können hiervon oder aus den freien Basen durch übliche Verfahren

009825/2136

Beispiel 29BestandteileMenge/TabletteN-Isopropyl-2-acetoxyphenäthylamin-
hydrochlorid

25 mg

Maisstärke

130 mg

Lactose

160 mg

kolloidales Siliciumdioxid

4 mg

Gelatine

5 mg

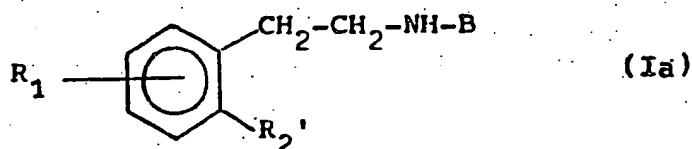
Magnesiumstearat

1 mg

Die zuvor genannten Bestandteile werden innig vermischt und in Tabletten gepreßt, die 25 mg des aktiven Bestandteils enthalten und für die orale Verabreichung geeignet sind. Die Tabletten können mit Kerben versehen werden, damit man kleinere Dosen verabreichen kann.

deutet mit 5 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatomen, und R_2 nur Hydroxy oder Methoxy bedeutet.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



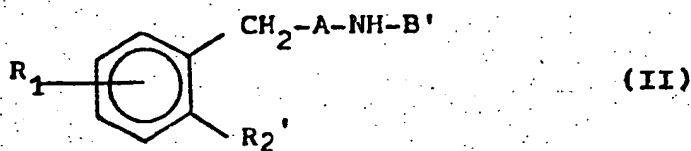
worin

R_1 Wasserstoff, Hydroxy oder Chlor bedeutet oder niedrig Alkoxy oder niedrig Alkyl mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R_2' Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

B Alkyl, Isoalkyl oder Cycloalkyl darstellt, wobei jedes 3 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatome enthält, oder die Gruppe $-CR_3R_4R_5$ bedeutet, worin R_3 , R_4 und R_5 je Methyl oder Äthyl bedeuten,

und ihre Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



worin

A die Carbonyl- oder die Methylengruppe bedeutet,

B' die oben für B gegebene Bedeutung besitzt und zusätzlich hierzu ebenso Alkanoyl oder Isoalkanoyl mit 3 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatomen bedeuten kann, vorausgesetzt, daß nur eines von A und B' eine Carbonylgruppe enthält, und

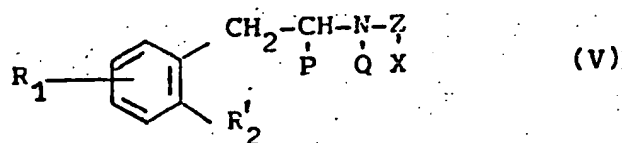
R_1 und R_2' die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

R_1 Wasserstoff, Hydroxy, Chlor oder niedrig Alkyl oder niedrig Alkoxy mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R_2' Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

B'' Alkyl oder Isoalkyl bedeutet, wobei jedes 3 bis 8 Kohlenstoffatome einschließlich enthält, oder Cycloalkyl bedeutet mit 5 bis einschließlich 8 Kohlenstoffatomen,

und ihre Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel V



worin

P und Q zusammen eine Bindung bedeuten,

X Wasserstoff bedeutet und

-ZX Alkyl, Isoalkyl oder Cycloalkyl bedeutet oder

Q und X zusammen eine Bindung bedeuten,

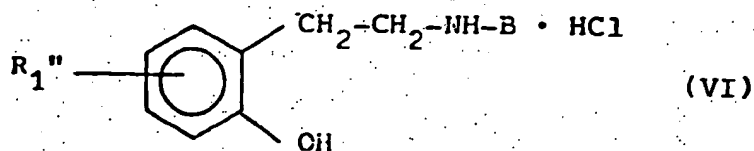
P Wasserstoff bedeutet und

Z Alkyliden, Isoalkyliden oder Cycloalkyliden darstellt,

und R_1 und R_2' die oben angegebene Bedeutung haben, mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder einem komplexen Metallhydrid reduziert wird, gewünschtenfalls ein Produkt, daß niedrig Alkoxy- und/oder Methoxygruppen enthält, zu dem entsprechenden Hydroxyderivat hydrolysiert wird und gewünschtenfalls das Produkt in ein Säureadditionssalz mit organischen oder anorganischen Säure überführt wird.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß katalytisch aktivierter Wasserstoff verwendet wird.

15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator ein Metall der Palladiumgruppe oder Platin enthält und das Verfahren bei einem Druck im Bereich von



worin

R_1'' und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

mit einem niedrigen Alkanoylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart des entsprechenden niedrigen Alkancarbonsäureanhydrids, alkanoyliert wird

21. Therapeutische Zusammensetzung mit hypotensiver Wirkung in warmblütigen Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und 2 enthält zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger dafür und in Dosisformen, die für die innere Verabreichung geeignet sind, compoundiert ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.